Рішення
разової спеціалізованої вченої ради
про присудження ступеня доктора філософії

Здобувачка ступеня доктора філософії **Анастасія УДОВЕНКО**, 1999 року народження, громадянка України, освіта вища: закінчила у 2022 році Київський національний університет імені Тараса Шевченка за спеціальністю «Біологія», працює молодшим науковим співробітником в Інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, м. Київ, виконала акредитовану Освітньо – наукову програму підготовки докторів філософії в аспірантурі Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України за спеціальністю 091 «Біологія» (ОП 48026).

Разова спеціалізована вчена рада, утворена наказом Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, м. Київ, від «10» липня 2026 року №14-а, у складі:

Голова разової спеціалізованої вченої ради –	Артем ТИХОМИРОВ, доктора біологічних наук (спеціальність 03.00.04 «Біохімія»), старшого наукового співробітника, завідувача відділу хімії та біохімії ферментів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України;
Рецензентів	Тетяна ЯЦЕНКО, кандидат біологічних наук (спеціальність 03.00.04 – «біохімія»), старший дослідник, старший науковий співробітник відділу хімії та біохімії ферментів, Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України; Володимир ГРИЩУК, кандидат біологічних наук (спеціальність 03.00.04 – «біохімія»), науковий співробітник відділу структури і функції білка Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України;
Офіційних опонентів	Тетяна ГАЛЕНОВА, кандидат біологічних наук (спеціальність 03.00.04 – «біохімія»), доцент, Київський національний університет імені Тараса Шевченка; Сергій ВЕРЬОВКА, доктор біологічних наук (спеціальність 02.00.10 «Біоорганічна хімія»), професор, завідувач лабораторії біохімії ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України».

на засіданні «07» вересня 2026 року прийняла рішення про присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія» **Анастасії УДОВЕНКО** на підставі публічного захисту дисертації «Регулювання активності тромбіну і плазміну в процесі формування і розчинення згустку в плазмі крові людини» за спеціальністю «091» Біологія.

Дисертацію виконано в Інституті біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, м. Київ. Науковий керівник **Євген МАКОГОНЕНКО**, д.б.н., професор, відділу структури і функції білку, Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України.

Дисертацію подано у вигляді спеціально підготовленого рукопису українською мовою, який за змістом, рівнем наукової новизни, теоретичним та практичним значенням результатів та кількістю публікацій відповідає вимогам наведеним у пункті 6 Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 року № 44 (зі змінами).

Дисертація Анастасії УДОВЕНКО є самостійною та ґрунтовною науковою працею, що виконана з дотриманням вимог академічної доброчесності, не містить плагіату, фальсифікації й фабрикації, містить результати, отримані особисто, у всіх інших випадках наводяться посилання на співавторів наукових публікацій та відповідні джерела. Висновки та положення, сформульовані та викладені в дисертаційній роботі, ґрунтуються на аналізі актуальної законодавчої та вітчизняної наукової літератури. Дослідження здійснювалися з використанням загальновизнаних методів біохімії, клітинної та молекулярної біології. Результати досліджень, які наведені в дисертації та опубліковані у наукових працях здобувачки, належать авторці і є її науковим доробком.

У дисертаційній роботі були розроблені методи з використанням параметрів турбідиметричної кривої формування і розчинення згустку для визначення активності тромбіну та плазміну. Ці методи дозволяють на рівні активності ензимів охарактеризувати стан системи гемостазу людини в нормі та за різних патологій. Запропоновано новий спосіб підрахунку активності і концентрації тромбіну в методі визначення генерації тромбіну, який дозволяє розрахувати концентрацію тромбіну в динаміці. При порівнянні стадій формування згустку зі стадіями ініціації активації протромбіну, було виявлено, що закінчення формування структури згустку збігається з початком прискорення генерації тромбіну. Це свідчило про те, що на етапі ініціації активації зсідання крові тромбін трансформує фібриноген у фібрин і не проявляє амідазної активності. Спалах амідазної активності тромбіну

пов'язаний з підключенням факторів VIII, V і XI до активації протромбіну. Цей новий факт важливий для з'ясування ролі фібриногену та фібрину в ініціації активації системи зсідання. Різке зростання амідазної активності тромбіну важливе для стабілізації згустку та для активації антикоагулянтної системи. Було знайдено, що амідазна активність плазміну проявляється на етапі прискореного руйнування згустку. Знайдена на турбідиметричній кривій точка балансу вказує на подальшу долю згустку: чи почнеться його розчинення плазміном, чи згусток залишиться стабільним. Показано, що параметри турбідиметричної кривої корелюють з вмістом молекулярних маркерів стану системи зсідання крові і фібринолізу у пацієнтів з опіковою травмою.

Здобувачка має 7 наукових публікацій за темою дисертації, з них 5 статей у співавторстві в іноземних фахових наукових виданнях, які представлені в базах Scopus і PubMed та 2 тези доповідей у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конференцій:

1. P. Yu. Tsap, G. K. Gogolinskaia, T. M. Platonova, R. Yu. Marunych, A. V. Udovenko, Ye. M. Makogonenko. Influence of fibrin D and DD fragments on fibrinogen and fibrinogen fragment X polymerization initiated by thrombin or ancistron. Biotechnologia Acta. 2022. Vol. 15, no. 3. P. 20–28. DOI: 10.15407/biotech15.03.023.
2. Udovenko A. V. Determination of thrombin and plasmin activity in human blood plasma using the turbidimetric curve of clot formation and dissolution. Biotechnologia Acta. 2023. Vol. 16, no. 2. P. 50–52. DOI: 10.15407/biotech16.02.050.
3. A. Udovenko, Y. Makogonenko, D. Korolova, V. Chernyshenko, S. Komisarenko. Formation and elimination of soluble fibrin and D-dimer in the bloodstream. Croatian Medical Journal. 2023. Vol. 64, no. 6. P. 421–429. DOI: 10.3325/cmj.2023.64.421. (Q2).
4. A. Udovenko, Y. Makogonenko, O. Hornytska, O. Yusova, V. Chernyshenko. Determination of thrombin and plasmin activity using the turbidimetric analysis of clot formation and dissolution in human blood plasma. Ukrainian Biochemical Journal. 2024. Vol. 96, no. 2. P. 19–26. DOI: 10.15407/ubj96.02.019 (Q4).
5. Ye. Makogonenko, V. Chernyshenko, V. Bardyk, A. Udovenko, S. Komisarenko. Paralogism in method of Thrombin Generation Assay (TGA) in human blood plasma. Ukr. Biochem. J. 2025; Volume 97, Issue 1, Jan-Feb, pp. 75-79. DOI: 10.15407/ubj97.01.075 (Q4).
6. A. Udovenko, A. Pavlenko, K. Baidakova. Diagnostic algorithm for the assessment of hemostasis system condition. FEBS Congress 2024, P-36-032.
7. Anastasiia V. Udovenko, Yevgen M. Makogonenko, Volodymyr O. Chernyshenko. Role of Fibrinogen in Regulation of Thrombin Generation. Journal of Thrombosis and Haemostasis. ISFP/IFRS Corfu meeting 2025.

У дискусії взяли участь голова та члени разової спеціалізованої ради, присутні та висловили свої питання або зауваження:

1. **Артем ТИХОМИРОВ**, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу хімії та біохімії ферментів Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України:
   1) Анастасія, Ви знаєте, що за реальних фізіологічних умов формування згустку в судинах відбувається із залученням клітин. Тому згустки, які формуються в артеріях і згустки, які формуються у венах, венозних судинах, вони відрізняються за своїми характеристиками. Скажіть, будь ласка, чи проводили Ви в ході ваших дисертаційних досліджень експерименти, які б враховували цю клітинну компоненту? Якщо ні, то можливо Ви плануєте і яким саме чином?

2. **Тетяна ЯЦЕНКО**, кандидат біологічних наук (спеціальність 03.00.04 – «біохімія»), старший дослідник, старший науковий співробітник відділу хімії та біохімії ферментів, Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, надала позитивну рецензію, з зауваженнями і питаннями:
   1) Як авторка пояснює виявлення високої активності плазміну після повного гідролізу фібринового згустку, адже відомо, що вільний плазмін у плазмі крові швидко інгібується α2-антиплазміном. Цей механізм запобігає неконтрольованому протеолізу білків плазми та компонентів позаклітинного матриксу плазміном — протеазою з широкою субстратною специфічністю. У зв'язку з цим виникає питання щодо можливого впливу на результати дослідження використання .замороженої плазми, оскільки процес заморожування та подальшого розморожування зразків потенційно може позначатися на активності інгібіторів фібринолізу, зокрема α2-антиплазміну.
   2) Відомо, що значуща активність плазміну в плазмі крові може з'являтися за патологічних станів — коагулопатій, що супроводжуються гіперактивацією фібринолізу або порушенням його регуляції. До них належать гострі кровотечі, геморагічні стани, ДВЗ-синдром, акушерські ускладнення, спадкові та набуті дефекти інгібіторів фібринолізу, а також онкологічні, запальні та інфекційні процеси. Водночас в описі матеріалів, використаних у роботі, відсутня інформація про донорів, зокрема їхній вік, стать, стан здоров'я та кількість. Разом із тим у п. 3.6 розділу «Результати досліджень» наведено характеристику стану системи гемостазу пацієнтів з опіками. У зв'язку з цим потребує уточнення, чи використовувалася плазма умовно здорових донорів для розрахунку та порівняння досліджуваних параметрів, а також якими були критерії відбору донорів.
   3) У роботі відсутня інформація щодо відповідності дослідження із використанням біологічного матеріалу донорів вимогам біоетики.

Зокрема, не наведено протоколу засідання біоетичного комітету Інституту або іншої уповноваженої установи, який би підтверджував отримання дозволу на проведення експериментів із використанням донорського біологічного матеріалу. Також відсутні відомості щодо дотримання чинних біоетичних нормативів і стандартів, що є обов'язковою вимогою для проведення досліджень із використанням біологічних зразків людини.

4) Обґрунтуйте перспективи практичного застосування запропонованого нового методу кількісного визначення тромбіну та плазміну в клінічній діагностиці. Наскільки простим є цей метод у виконанні для використання в рутинній практиці? Скільки часу потребує проведення аналізу, розрахунок та інтерпретація отриманих результатів? Для порівняння можна навести опис нещодавно розробленого методу FAST (Fibrinolytic Activity Screening Test): a 5-minute assay for measuring fibrinolytic activation, опублікованого в журналі Blood Advances (American Society of Hematology, 2026). Проведення цього аналізу займає близько 5 хвилин, що наближає отримання результату до режиму реального часу. У зв'язку з цим доцільно пояснити, які переваги запропонованого в дисертації методу порівняно з наявними підходами та наскільки перспективним є його використання саме в умовах рутинної клінічної діагностики.
5) У тексті дисертації зазначається, що «після реалізації гемостатичної функції активується система фібринолізу. Плазмін, утворений із плазміногену за участі тканинного та урокіназного активаторів плазміногену (tPA та uPA), забезпечує деградацію фібрину, тоді як PAI-1 і α2-антиплазмін обмежують надмірний лізис згустку». Що саме мається на увазі під терміном «надмірний» лізис згустку? З огляду на фізіологічну роль регуляторів фібринолізу, можливо, доцільніше було б використати формулювання «передчасний» або «надмірно швидкий» лізис згустку.
6) У дисертаційній роботі вперше висловлено припущення, що «механізм формування фібрилярної структури згустку витісняє компоненти системи фібринолізу на поверхню фібрил, де відбувається активація Glu-Pg у Glu-Pm під дією tPA». Поясніть, будь ласка, що саме мається на увазі під «витісненням» компонентів системи фібринолізу на поверхню фібрил та яким є запропонований механізм цього процесу? Чи йдеться про просторовий перерозподіл компонентів системи фібринолізу в процесі полімеризації фібрину, їхню специфічну взаємодію з фібрином або інший механізм локалізації на поверхні фібрил?
7) У тексті дисертаційної роботи фігурують два типи активаційних тріад: Glu-Pg–фібрин–tPA та Glu-Pg–фібрин–Glu-Pm. Останнє формулювання є достатньо нетиповим і, ймовірно, вводиться авторкою вперше. Оскільки функціональна різниця між цими двома

поняттями в тексті дисертації чітко не зазначена, поясніть, будь ласка, що саме являє собою кожна з наведених активаційних тріад, які процеси вони відображають та в чому полягає їхня функціональна відмінність.

3. **Володимир ГРИЩУК**, кандидат біологічних наук (спеціальність 03.00.04 – «біохімія»), науковий співробітник відділу структури і функції білка Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України, надав позитивну рецензію, без зауважень із питаннями:
    1) Як ви вважаєте яка перспектива впровадження визначення ЗГП в рутинну практику і що для цього потрібно зробити?
    2) Яке відношення величин параметрів ТДК плазми крові пацієнтів до таких у донорів можна вважати ідеальними (референтними) і як можна інтерпретувати зміну відношення кожного параметру?

4. **Тетяна ГАЛЕНОВА**, кандидат біологічних наук (спеціальність 03.00.04 – «біохімія»), доцент, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, надала позитивний відгук, без істотних зауважень із питаннями:
    1) Параметр τ залежить не лише від активності тромбіну, а й від концентрації та функціональних властивостей фібриногену, активності факторів зсідання й інгібіторів. Тому визначену величину коректніше характеризувати як «тромбін-еквівалентну коагуляційну активність», а не як безпосередньо концентрацію тромбіну.
    2) 2. Активність плазміну, визначена після повного розчинення згустку, характеризує «залишкову активність ензиму» в цей момент, але не враховує плазмін, утворений раніше та інактивований α_2-антиплазміном.
    3) Під час побудови калібрувальної кривої стандартний тромбін додавали до плазми, що містила протромбін та інші фактори зсідання. Чи оцінювали можливий внесок додаткової генерації ендогенного тромбіну, індукованої внесеним тромбіном, у швидкість формування протофібрил і величину лаг-періоду
    4) Чи проводили зіставлення розрахованої за параметром τ концентрації тромбіну з результатами незалежного методу його визначення?
    5) Інтерпретація модифікованої тромбограми потребує уточнення, оскільки накопичення р-нітроаніліну може тривати і за зниження поточної активності тромбіну. Тому запропоноване перетворення низхідної частини кривої на висхідну без незалежної експериментальної валідації не дає достатніх підстав розглядати одержаний показник як концентрацію активного тромбіну в кожний момент реакції.

6) Який саме показник відображає модифікована тромбограма після точки перегину: поточну концентрацію активного тромбіну чи його накопичену в часі активність?
7) Частину висновків сформульовано за результатами двох повторів, що, на мою думку, є недостатнім для надійного кількісного підтвердження встановлених закономірностей.
8) Результати, наведені на рисунку 3.8, свідчать, що GPRP не пригнічує амідазну активність у дефібринованій плазмі, а його ефект у нативній плазмі пов'язаний із блокуванням формування фібринового згустку. Який саме механізм, на думку авторки, зумовлює зниження амідазного сигналу за відсутності полімерного фібрину: зменшення генерації тромбіну, його недостатнє накопичення і захист від інгібіторів чи порушення активації факторів V, VIII і XI.
9) Водночас встановлена часова відповідність між досліджуваними процесами не є прямим доказом запропонованого механізму конкурентного витіснення Glu-Pg і t-PA на поверхню сформованих фібрил, оскільки просторову локалізацію цих компонентів у роботі безпосередньо не досліджували. Тому це положення слід розглядати як науково обґрунтовану гіпотезу, що потребує подальшої експериментальної перевірки.
10) Чи проводили зіставлення розрахованих за методом Carr-Hermans значень діаметра фібрил із результатами їх прямого визначення методом електронної мікроскопії та наскільки, на думку авторки, ці підходи є взаємозамінними.

5. **Сергій ВЕРЬОВКА**, доктор біологічних наук (спеціальність 02.00.10 «Біоорганічна хімія»), професор, завідувач лабораторії біохімії ДУ «Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України», надав позитивний відгук, без зауважень із питаннями:
   1) Отримані дані щодо змін показників амідолітичних активностей плазміну та тромбіну від перебігу процесів утворення та лізису фібринового згустку явно недооцінені пошукувачкою як з точки зору механізмів цих процесів, так і їх можливого діагностичного значення.
   2) Трактовка ролі фібринового згустку як депо надлишку тромбіну є щонайменше дискусійною.
   3) Щирий жаль викликає обмеження застосування розроблених методів двома пацієнтами з опіками, хоча інформативний потенціал створеного комплексного методу явно вартий значно більш широкого вжитку.
   4) Чому виникла потреба в розробці нового методу визначення коагуляційної активності тромбіну і амідолітичної активності

плазміну, оскільки такі методи існують і існують прилади для визначення часу зсідання плазми крові?

5) Чим Ви пояснюєте співпадання моменту спалаху у активності тромбіну і початку розчинення фібринового згустку? Чи є функціональний зв'язок між ними, чи це випадковість?
6) Наскільки реальним є застосування турбідиметричного методу визначення кількості протофібрил у фібрилі фібринового згустку як характеристики його фібринолітичної стабільності у недалекому майбутньому.
7) Чи не перевіряли Ви відношення часу зсідання плазми крові до часу її розчинення як потенціальний показник рівноваги між формуванням і розчиненням згустку в плазмі крові?

ІНШІ ПРИСУТНІ, без зауважень.

Результати відкритого голосування:

«За»	5	членів ради
«Проти»	немає	членів ради

На підставі результатів відкритого голосування разова спеціалізована вчена рада Інституту біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, м. Київ присуджує **Анастасії УДОВЕНКО** ступінь доктора філософії в галузі знань 09 «Біологія» за спеціальністю 091 «Біологія».

Відеозапис трансляції захисту дисертації додається.

Голова разової спеціалізованої вченої ради Артем ТИХОМИРОВ

Підпис Артема Тихомирова
ЗАСВІДЧУЮ
Зав. канцелярією
Інституту біохімії ім. О.В.Палладіна
національної академії наук України
"08" 09 2026 р.

Національна академія наук України
Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна
Ідентифікаційний код 05417288
м. Київ